

WO9324097

Publication Title:

USE OF MIXTURES OF POLYMERS DERIVED FROM LACTIC ACIDS IN THE
PREPARATION OF BIORESORBABLE MEMBRANES FOR GUIDED TISSUE
REGENERATION, PARTICULARLY IN PERIODONTOLOGY

Abstract:

Abstract not available for WO 9324097

(A1)

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 6/00, A61L 31/00, 27/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/24097 (43) Date de publication internationale: 9 décembre 1993 (09.12.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00535 (22) Date de dépôt international: 4 juin 1993 (04.06.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/06797 4 juin 1992 (04.06.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75700 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : VERT, Michel [FR/FR]; 3, rue de la Vatine, F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR). MAUDUIT, Jacques [FR/FR]; 2, rue de l'Hippodrome, F-76730 Bacqueville-en-Caux (FR). FRANK, Robert [FR/FR]; 14, rue Silbermann, F-67000 Strasbourg (FR). ROBERT, Pierre [FR/FR]; 5A, domaine de l'Ile, F-67400 Illkirch-Gruffenstaden (FR).		(74) Mandataire: TONNELLIER, Jean-Claude; Cabinet Nony & Associés, 29, rue Cambacérés, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AU, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: USE OF MIXTURES OF POLYMERS DERIVED FROM LACTIC ACIDS IN THE PREPARATION OF BIO-RESORBABLE MEMBRANES FOR GUIDED TISSUE REGENERATION, PARTICULARLY IN PERIODONTOLOGY (54) Titre: UTILISATION DE MELANGES DE POLYMERES DERIVES DES ACIDES LACTIQUES DANS LA PREPARATION DE MEMBRANES BIORESORBABLES POUR LA REGENERATION TISSULAIRE GUIDEE, NOTAMMENT EN PARODONTOLOGIE (57) Abstract Use, for the preparation of an implantable membrane based on poly(lactic acid) intended to enhance the regeneration of the periodontal tissue and/or the maxillae according to the technique of guided tissue regeneration, of a mixture of a first amorphous poly(lactic acid) having a molecular mass of at least 20.000 and a second amorphous poly(lactic acid) having a molecular mass not exceeding 5.000, said mixture comprising a proportion of said second poly(lactic acid) to produce a membrane having the desired flexibility at a temperature not exceeding 37 °C. Said membrane is bioresorbable and does not cause inflammatory or allergic reactions. (57) Abrégé Utilisation, dans la préparation d'une membrane implantable à base de poly(acide lactique), destinée à favoriser la régénération du parodonte et/ou des maxillaires selon la technique de régénération tissulaire guidée, d'un mélange d'un premier poly(acide lactique) amorphe ayant une masse moléculaire au moins égale à 20.000 et d'un second poly(acide lactique) amorphe ayant une masse moléculaire non supérieure à 5.000, ledit mélange comportant une proportion suffisante dudit second poly(acide lactique) pour que la membrane ait le degré de souplesse désiré à une température non supérieure à 37 °C. Cette membrane est biorésorbable et ne provoque pas de réactions inflammatoires ou allergiques.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Ginée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brazil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

Utilisation de mélanges de polymères dérivés des acides lactiques dans la
5 préparation de membranes biorésorbables pour la régénération tissulaire guidée, notamment en
parodontologie.

La présente invention a pour objet l'obtention de nouvelles membranes
biorésorbables à base de poly(acides lactiques) destinées à être implantées pour favoriser la
régénération du parodonte et/ou des maxillaires selon la technique de régénération tissulaire
10 guidée, notamment en parodontologie.

Les maladies parodontales sont très fréquentes chez l'homme et constituent, avec la
carie dentaire, la cause principale de la perte des dents.

On sait que les dents comportent une partie visible (la couronne) et une partie
radiculaire insérée dans l'os maxillaire. Le principal constituant de la dent, appelé dentine, est
15 recouvert d'émail au niveau de la couronne, et de ciment au niveau de la racine. La ligne de
jonction entre le ciment et l'émail, appelée région cervicale, est normalement recouverte par la
muqueuse gingivale. Les dents sont fixées au tissu osseux des maxillaires par l'intermédiaire
d'un tissu conjonctif fibreux, appelé ligament alvéolo-dentaire. On englobe sous la notion de
parodonte l'ensemble des tissus de soutien de la dent, c'est-à-dire la muqueuse gingivale, le
20 ligament alvéolo-dentaire, le ciment et l'os alvéolaire.

Les parodontites, qui sont provoquées par des bactéries principalement anaérobies,
conduisent à une destruction des tissus de soutien dentaire, notamment la gencive, l'os
alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le ciment. Ces destructions tissulaires débutent par
une prolifération bactérienne à prédominance anaérobie et Gram négatif, créant ainsi une
25 poche parodontale qui va s'approfondir progressivement en migrant, en direction de
l'extrémité radiculaire, entre la gencive et la surface radiculaire.

Le traitement chirurgical actuel des maladies parodontales est basé sur le principe de
la régénération tissulaire guidée. Il consiste, après avoir réalisé un lambeau gingival
muco-périosté, à cureter la surface radiculaire et à recouvrir cette surface par une barrière
30 membranaire, de telle sorte que la surface curetée soit isolée des tissus épithéliaux et
conjonctifs de la gencive et puisse être colonisée par du tissu conjonctif provenant du ligament
alvéolo-dentaire. Au bout de quelques semaines, on peut alors obtenir une régénération du
parodonte, sans récurrence de poche parodontale. Les premiers essais de régénération tissulaire
guidée ont été effectués à l'aide de membranes de polytétrafluoro-éthylène (voir par exemple
35 S. Nyman et al., J.Clin.Periodontol. 9:290-296, 1982). Un inconvénient majeur est que ce
matériau n'est pas résorbable et nécessite donc une deuxième intervention chirurgicale, longue
et désagréable pour le patient et risquant de favoriser une nouvelle inflammation, pour retirer
la membrane implantée.

On a proposé l'utilisation de divers matériaux biodégradables permettant d'éviter la

- 2 -

- seconde intervention chirurgicale destinée à retirer la membrane implantée, par exemple l'utilisation de collagène ; voir par exemple N. M. Blumenthal, J. Periodontol. 59 : 830-836, 1988. Cependant, l'utilisation de collagène fait courir des risques de réactions immunologiques. On a également proposé l'utilisation d'un copolymère acide glycolique-acide lactique commercialisé sous la marque Vicryl (voir U. Zappa, Rev. Mens. Suisse Odontostomatol., Vol.101 : 10 1991, pages 13.25-13.26). Toutefois, il résulte de l'expérience de la demanderesse que les implants à base d'acide polyglycolique peuvent être à l'origine de réactions inflammatoires indésirables.

On a maintenant découvert qu'il est possible d'obtenir des membranes utilisables pour la régénération tissulaire guidée, qui sont biorésorbables et qui ne provoquent pas de réactions inflammatoires ou allergiques.

- La présente invention a pour objet l'utilisation, dans la préparation d'une membrane implantable sous la forme d'un film mince à base de poly(acide lactique), destinée à favoriser la régénération du parodonte ou de l'os maxillaire selon la technique de régénération tissulaire guidée, d'un mélange d'un premier poly(acide lactique) amorphe ayant une masse moléculaire moyenne élevée au moins égale à 20.000, et en particulier au moins égale à 50.000 environ et d'un second poly(acide lactique) amorphe ayant une masse moléculaire moyenne faible non supérieure à 5.000 environ, ledit mélange comportant une proportion suffisante dudit second poly(acide lactique) pour que la membrane se présente sous la forme d'un film ayant le degré de souplesse désiré à une température non supérieure à 37°C.

- Pour obtenir des polymères intrinsèquement amorphes, il suffit de préparer les polymères à partir d'un produit de départ contenant un mélange d'acides D- et L-lactiques (sous forme d'acide ou sous forme de lactide). La proportion de motifs D-lactiques au moins suffisante pour que le polymère soit amorphe peut être facilement déterminée dans chaque cas par de simples expériences de routine. Le plus souvent, on utilisera des polymères contenant de 30 à 70 % de motifs dérivés de l'acide D-lactique.

- Les poly(acides lactiques), ou PLA, de faibles masses moléculaires jouent le rôle de plastifiant dans les mélanges utilisés selon l'invention, et la souplesse du film augmente avec la teneur en PLA de faibles masses moléculaires. Les mélanges de PLA ont une température de transition vitreuse intermédiaire entre celle du PLA de faible masse moléculaire et celle, plus élevée, du PLA ayant une masse moléculaire supérieure à 20.000. Plus la proportion de PLA de faible masse moléculaire augmente et plus la température de transition vitreuse du mélange diminue, cet effet étant d'autant plus marqué que le PLA de masse moléculaire inférieure à 5.000 a une masse moléculaire plus faible. On peut donc régler à volonté le degré de souplesse des membranes, à une température donnée, en faisant varier la proportion du PLA de faible masse moléculaire, par exemple de 10 à 60 % en poids.

On peut ainsi déterminer facilement, par de simples expériences de routine, les mélanges qui conviennent pour que la membrane ait un degré de souplesse suffisant pour faciliter l'implantation et le maintien à l'aide de points de suture, tout en évitant le traumatisme des tissus mous. Le plus souvent, les mélanges convenables contiennent de 20 à 60 % en poids du PLA de faible masse moléculaire, en particulier de 20 à 50 %, et notamment de 25 à 50 %, dans le cas de la régénération du parodonte. Dans le cas de régénération osseuse du maxillaire destinée à accompagner la mise en place d'un implant ostéo-intégré, après extraction de la dent accompagnée d'une perte osseuse, il est souhaitable que la membrane ne soit pas trop souple et qu'elle se dégrade moins rapidement. On utilisera alors de préférence des membranes ayant des teneurs peu élevées, par exemple de 10 à 20 %, en PLA de faible masse moléculaire.

Les masses moléculaires moyennes des polymères sont déterminées par exemple en solution, par chromatographie par perméation de gel (GPC), par comparaison avec des polymères étalons, tels que des étalons de polystyrène.

Les masses moléculaires (MM) peuvent être déterminées en nombre ou en poids. Par exemple, la limite inférieure de 20.000 pour le polymère de MM élevée est de préférence une MM en nombre, et la limite supérieure de 5.000 pour le polymère de faible MM est de préférence une MM en poids.

De préférence, les polymères utilisés ont un indice de polymolécularité de dépassant pas 3.

Le matériau des membranes utilisées selon l'invention est donc caractérisé en GPC par une répartition bimodale des masses moléculaires.

Pour préparer les PLA de masses moléculaires relativement élevées, on peut opérer de façon connue par ouverture de cycle de lactides. On opère sur un mélange de D- et L-lactides dans les proportions choisies.

Les PLA de faibles masses moléculaires peuvent également être obtenus selon des méthodes connues, notamment par polycondensation de mélanges d'acides L- et D-lactiques, par exemple par polycondensation de l'acide D,L-lactique.

En outre, des PLA de diverses masses moléculaires peuvent être trouvés dans le commerce.

Pour préparer les membranes utilisées selon l'invention, on peut solubiliser les deux PLA dans un solvant, par exemple l'acétone, le dioxane, le chloroforme ou le dichlorométhane, puis évaporer le solvant, éventuellement sous pression réduite, en évitant une évaporation trop rapide qui favoriserait la formation de bulles et donc d'irrégularités en surface. Les quantités de polymères peuvent être ajustées pour obtenir un film d'épaisseur appropriée. Cette épaisseur peut en outre être modifiée par calandrage à une température

- 4 -

supérieure à la température de transition vitreuse du mélange de polymères.

- 5 Les membranes utilisées selon l'invention ont par exemple une épaisseur pouvant aller de 0,05 à 0,5 mm, et en particulier de 0,1 à 0,3 mm. Elles peuvent être stérilisées par exemple par irradiation.

- Il est bien entendu possible d'incorporer dans le film divers additifs utiles qui seront libérés progressivement lors de la résorption de la matrice polymère. Parmi les additifs
10 pouvant être dispersés dans la matrice polymère de la membrane, on peut citer par exemple diverses substances actives telles que des antibiotiques, des anti-inflammatoires, des agents favorisant la néoformation osseuse, etc.

- Ces substances actives peuvent être incorporées dans la solution servant à la préparation de la membrane. Elles peuvent aussi être incorporées sous forme de poudres fines
15 par mélange et malaxage avec le matériau de la membrane à température supérieure à la température de ramollissement du mélange de polymères. Le mélange est ensuite mis sous la forme d'un film par calandrage.

- La membrane biorésorbable utilisée selon l'invention est mise en place selon les techniques connues de régénération tissulaire guidée destinée au traitement des maladies
20 parodontales, après élimination du tissu inflammatoire parodontal. Au bout de 6 à 12 semaines en général, on peut observer une amélioration importante, incluant une régénération de la gencive, du ligament, du ciment, et de l'os alvéolaire. La membrane biorésorbable utilisée selon l'invention est également applicable à une régénération osseuse guidée, selon les techniques connues, dans les cas d'implants dentaires ostéointégrés intramaxillaires.

- 25 Les membranes utilisées selon l'invention sont progressivement résorbées, la résorption étant d'autant plus rapide que notamment la proportion de PLA de faible masse moléculaire est plus importante et que cette masse moléculaire est plus faible. Pour un matériau de composition et d'épaisseur données, la vitesse de dégradation et de résorption peut être estimée par exemple à l'aide d'un modèle de dégradation *in vitro*, par exemple dans une
30 solution tampon, à température ambiante, ou à 37°C. Il est donc facile de régler la composition du mélange de PLA en fonction de la vitesse de résorption souhaitée, notamment de façon que la membrane ne soit pas totalement résorbée avant un temps d'au moins 4 à 7 semaines à compter de l'implantation.

- Dans le cas où l'on utilise la membrane pour la régénération osseuse, des temps de
35 dégradation plus longs, de l'ordre de 3 à 4 mois par exemple, sont nécessaires, ce qui sera obtenu grâce à des teneurs peu élevées en PLA de faible masse moléculaire. Il convient enfin de noter que la vitesse de dégradation des membranes n'augmente pas nécessairement lorsque l'épaisseur diminue.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 : Préparation de membrane

5

a) Préparation d'un poly(acide lactique) de masse moléculaire élevée

On effectue une polymérisation en masse de D,L-lactide en ballon scellé à 140°C, en présence de 0,5 % en poids de zinc catalyseur, en agitant, pendant 3 semaines. Après refroidissement, on dissout le produit réactionnel dans le chloroforme et on ajoute de l'éthanol pour précipiter le polymère formé, tandis que les monomères résiduels et les poly(acides lactiques) de bas poids moléculaires restent en solution.

10

Le polymère précipité est ensuite redissous dans l'acétone.

Il présente les caractéristiques suivantes :

15

$$\bar{M}_n = 160.000$$

Indice de polymolécularité : 1,7.

b) Préparation d'un poly(acide lactique) de faible masse moléculaire

20

On prépare une solution aqueuse à 85 % d'acide D,L-lactique. On distille très lentement l'eau présente dans le milieu, sous pression réduite (100 mmHg, soit 13332 Pa) puis la température est augmentée progressivement jusqu'à 120°C. On abaisse alors graduellement la pression jusqu'à 20 mmHg, soit 2666 Pa, en 6 heures à 120°C. La température est ensuite portée à 140°C et la pression maintenue à la valeur précédemment indiquée pendant une journée. Le produit obtenu au refroidissement a une consistance de pâte collante. On le solubilise dans l'acétone, à raison de 200 g par litre d'acétone. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à 10 litres d'eau en agitant. On obtient un précipité de poly(acide lactique) sous la forme d'une masse visqueuse que l'on lave à l'eau plusieurs fois puis sèche sous pression réduite.

25

30

Le polymère obtenu présente les caractéristiques suivantes :

$$\bar{M}_p = 2.500$$

Indice de polymolécularité : 1,5.

35

c) Préparation d'une membrane

On a préparé des membranes de poly(acide lactique), ou PLA, contenant le polymère obtenu en a) ci-dessus ainsi que des quantités variables de polymère de faible masse moléculaire obtenu en b). Les polymères sont dissous dans l'acétone. La solution est soumise à une filtration stérilisante sur filtre Millipore 0,22 µm. Le mélange est coulé dans une boîte de

40

- 6 -

- Petri stérile. On évapore le solvant d'abord sous pression atmosphérique pour éviter la formation de bulles à la surface du film puis sous pression réduite (10 mmHg soit 1333 Pa) pendant 1 mois. On a ainsi obtenu des mélanges contenant 10 %, 20 % et 30 % de PLA de faibles masses moléculaires.

EXEMPLE 2 :

10

Les mélanges de l'exemple 1 sont obtenus sous forme de films ayant une épaisseur de 0,3 mm.

Par calandrage à chaud, au-dessus de la température de ramollissement, on a préparé diverses membranes ayant des épaisseurs de 250 µm.

15

On a procédé à une étude de biocompatibilité et de résorbabilité des membranes chez le rat.

- Les diverses membranes découpées à des dimensions de 4 mm x 2 mm, sont implantées soit en position sous-cutanée dans la paroi abdominale, soit en position sous-muqueuse au contact du maxillaire inférieur dans les conditions connues utilisées pour la régénération tissulaire guidée dans le traitement des maladies parodontales.

20

Les membranes sont maintenues en place à l'aide de points de suture en Vicryl. Un examen histologique sur coupes sériées a été pratiqué à divers intervalles de temps.

Les membranes ont été bien tolérées après 35, 50 et 60 jours d'implantation. Les seules cellules inflammatoires observées sont situées autour des points de suture en Vicryl.

25

Pour une membrane-témoin ne contenant pas de PLA de faibles masses moléculaires (MM), on n'observe aucun signe de résorption après 60 jours d'implantation. Pour les membranes contenant 10 % de PLA de faibles MM, on note un début de résorption au bout de 60 jours. La résorption est plus avancée au bout de la même période pour les membranes contenant 20 % de PLA de faibles MM. Ce sont les membranes contenant 30 % de PLA de faibles MM qui

30

présentent à 60 jours les signes de résorption les plus avancés : un tissu conjonctivo-vasculaire, riche en cellules, remplace progressivement l'espace occupé par les membranes à mesure de leur dégradation. Un tissu conjonctif fibreux normal, dépourvu de cellules inflammatoires, est observé par la suite.

35

EXEMPLE 3 : Régénération tissulaire guidée chez le chien

Sous anesthésie générale, un lambeau gingival muco-périoste est décollé, après incision, de façon à découvrir les racines des 2e, 3e et 4e prémolaires et de la première molaire mandibulaire. Des lésions artificielles sont réalisées à l'aide d'une fraise : l'os alvéolaire

40

- 7 -

vestibulaire est ainsi éliminé sur 6 mm de hauteur et 3 mm de large, de même que le ciment radiculaire. En outre, une encoche est réalisée avec la fraise à la surface de la racine, au niveau le plus apical de la lésion osseuse et cémentaire. Une membrane est placée depuis une zone de la couronne voisine de la jonction émail-cément jusqu'à l'os alvéolaire résiduel. La membrane est maintenue en place par des sutures en Vicryl. Le lambeau muco-périosté est remis en place et maintenu à l'aide de points de suture. Des études histologiques ont été effectuées au bout de 42 jours, 49 jours et 90 jours. Des biopsies en bloc ont été prélevées et un examen histologique a été réalisé sur coupes sériées. Chez les animaux témoins n'ayant pas reçu d'implants, la cicatrisation a conduit à la formation d'un long épithélium, avec récurrence de poches parodontales et un très léger gain de tissu osseux alvéolaire et de ciment. Dans les cas où une membrane était implantée, un important gain de ciment et d'os alvéolaire a été observé, avec reconstitution du ligament et du parodonte marginal.

EXEMPLE 4 : Régénération tissulaire guidée chez l'homme

A la suite des essais positifs de biocompatibilité chez le rat et chez le chien beagle, des membranes contenant 30 % de PLA de faibles MM ont été implantées au niveau de lésions parodontales avancées de parodontites chroniques, avec importante destruction de l'os alvéolaire et mobilité dentaire importante, chez des patients ayant donné leur consentement éclairé. Les premiers résultats cliniques obtenus au bout de 3 mois sont très satisfaisants, avec absence de phénomènes cliniques inflammatoires.

REVENDEICATIONS

5

1. Utilisation, dans la préparation d'une membrane implantable biorésorbable à base de poly(acide lactique), destinée à favoriser la régénération du parodonte et/ou des maxillaires selon la technique de régénération tissulaire guidée, d'un mélange d'un premier poly(acide lactique) amorphe ayant une masse moléculaire au moins égale à 20.000 et d'un second poly(acide lactique) amorphe ayant une masse moléculaire non supérieure à 5.000, ledit mélange comportant une proportion suffisante dudit second poly(acide lactique) pour que la membrane ait le degré de souplesse désiré à une température non supérieure à 37°C.

10

15

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que lesdits premier et second poly(acides lactiques) sont constitués d'un mélange de motifs dérivés des acides D- et L-lactiques, la proportion de motifs D-lactiques étant au moins suffisante pour que lesdits poly(acides lactiques) soient amorphes.

3. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que lesdits premier et second poly(acides lactiques) contiennent de 30 à 70 % de motifs D-lactiques.

20

4. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que lesdits premier et second poly(acides lactiques) contiennent en proportions égales des motifs dérivés des acides D- et L-lactiques.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit mélange contient de 10 à 60 % en poids dudit second poly(acide lactique).

25

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée par le fait que l'on règle la composition dudit mélange en fonction de la vitesse de résorption souhaitée pour la membrane implantée, étant entendu que la résorption est d'autant plus rapide que la proportion du second poly(acide lactique) est plus importante et que sa masse moléculaire est plus faible.

30

7. Utilisation selon la revendication 5, dans la préparation d'une membrane destinée à la régénération du parodonte, caractérisée par le fait que ledit mélange contient de 20 à 60 %, et en particulier de 20 à 50 % en poids dudit second poly(acide lactique).

8. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ledit mélange contient de 25 à 50 % en poids dudit second poly(acide lactique).

35

9. Utilisation selon la revendication 5, dans la préparation d'une membrane destinée à la régénération des maxillaires, caractérisée par le fait que le mélange contient de 10 à 20 % en poids dudit second poly(acide lactique), .

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'on prépare ladite membrane sous la forme d'un film ayant une épaisseur pouvant aller de 0,05 à 0,5 mm, et en particulier de 0,1 à 0,3 mm.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵ A 61 K 6/00; A 61 L 31/00; A 61 L 27/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ A 61 K; A 61 L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO, A, 9 215 340 (GUIDOR AB) 17 September 1992 see page 6, line 3 - page 10, line 26; claims 1-7	1-10
A	FR, A, 2 612 392 (M. AUDION) 23 September 1988 see page 4, line 1 - line 4; claims	1-10
A	FR, A, 2 635 685 (G-C DENTAL INDUSTRIAL CORP.) 2 March 1990	
A	EP, A, 0 475 077 (LABORATORIUM FÜR EXPERIMENTELLE CHIRURGIE FORSCHUNGsinstitut DAVOS) 18 March 1992	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 1993 (16.08.93)

Date of mailing of the international search report

31 August 1993 (31.08.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300535
SA 75082

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 16/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9215340	17-09-92	None	
FR-A-2612392	23-09-88	None	
FR-A-2635685	02-03-90	JP-A- 2063465 AU-B- 624847 AU-A- 3949089 BE-A- 1002656 CH-A- 679836 DE-A- 3928933 GB-A, B 2223027 SE-A- 8902867	02-03-90 25-06-92 08-03-90 23-04-91 30-04-92 01-03-90 28-03-90 01-03-90
EP-A-0475077	18-03-92	CA-A- 2050703	11-03-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00535

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ¹		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) on a la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 A61K6/00; A61L31/00; A61L27/00		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K ; A61L	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X,P	WO,A,9 215 340 (GUIDOR AB) 17 Septembre 1992 voir page 6, ligne 3 - page 10, ligne 26; revendications 1-7 ---	1-10
A	FR,A,2 612 392 (M. AUDION) 23 Septembre 1988 voir page 4, ligne 1 - ligne 4; revendications ---	1-10
A	FR,A,2 635 685 (G-C DENTAL INDUSTRIAL CORP.) 2 Mars 1990 ---	
A	EP,A,0 475 077 (LABORATORIUM FÜR EXPERIMENTELLE CHIRURGIE FORSCHUNGSMITSTITUT DAVOS) 18 Mars 1992 -----	
^o Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "A" document qui fait partie de la même famille de brevets		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 AOUT 1993	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 31.08.93	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé G.COUSINS-VAN STEEN	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300535
SA 75082

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

16/08/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9215340	17-09-92	Aucun	
FR-A-2612392	23-09-88	Aucun	
FR-A-2635685	02-03-90	JP-A- 2063465	02-03-90
		AU-B- 624847	25-06-92
		AU-A- 3949089	08-03-90
		BE-A- 1002656	23-04-91
		CH-A- 679836	30-04-92
		DE-A- 3928933	01-03-90
		GB-A, B 2223027	28-03-90
		SE-A- 8902867	01-03-90
EP-A-0475077	18-03-92	CA-A- 2050703	11-03-92

EPO FORM P4072